

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-ZOLMITRIPTAN**

comprimés de zolmitriptan

Comprimés de 2,5 mg destinés à la voie orale

**PrTEVA-ZOLMITRIPTAN OD**

comprimés de zolmitriptan à désintégration orale

Comprimés à désintégration orale de 2,5 mg, destinés à la voie orale

Norme Teva

Agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>

Antimigraineux

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 7 juin 2011

Date de révision :  
Le 2 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 288847

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.1 Enfants</a>	12/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants</a>	12/2024

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	7
4.4 Administration .....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Cas particuliers.....	16
7.1.1 Grossesse .....	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	23
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants	25
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	25
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>25</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3 Interactions médicament-comportement.....	27
9.4 Interactions médicament-médicament .....	27
9.5 Interactions médicament-aliments.....	30
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	30
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>

10.1	Mode d'action.....	30
10.2	Pharmacodynamie .....	31
10.3	Pharmacocinétique.....	32
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>36</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.1	Essais cliniques, par indication .....	37
14.2	Études de biodisponibilité comparative .....	43
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>44</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>44</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>47</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>		<b>48</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) sont indiqués pour :

- le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes.

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne sont pas indiqués dans le traitement prophylactique de la migraine, ni dans la prise en charge de la migraine hémiplegique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité et l'efficacité de ces médicaments dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton, qui touchent surtout les hommes d'âge mûr, n'ont pas été établies.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 6 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (6 à 17 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été établies chez les patients de 6 à 17 ans ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans. Par conséquent, son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) sont contre-indiqués :

- Chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne devraient pas recevoir TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans y être limités, l'angine de poitrine de n'importe quel type (p. ex. angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent entre autres tous

les types d'accident vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques comprennent entre autres la colite ischémique et le syndrome de Raynaud (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

- Chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que le zolmitriptan peut provoquer une hausse de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).
- Dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Chez les patients qui souffrent de migraine hémiplegique, basilaire ou ophthalmoplégique.
- En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) ou d'utilisation du zolmitriptan dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la MAO (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'ischémie et/ou d'infarctus du myocarde** : De graves événements cardiaques indésirables, dont l'infarctus aigu du myocarde, ont été signalés quelques heures à peine après l'administration de zolmitriptan. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont contre-indiqués chez les patients qui souffrent de coronaropathie angiospastique ou ischémique documentée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TEVA-ZOLMITRIPTAN, ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, ne doit pas être administré aux patients qui ont des facteurs de risque de coronaropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).
- **Arythmies cardiaques** : Des perturbations potentiellement mortelles du rythme cardiaque, dont des cas de tachycardie et de fibrillation ventriculaires ayant entraîné la mort, ont été signalées quelques heures à peine après l'administration de zolmitriptan (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).
- **Angine de poitrine** : TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD peuvent causer un angiospasme coronarien (angor de Prinzmetal), même chez les patients qui n'ont pas

d'antécédents de coronaropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

- **Événements vasculaires cérébraux** : Des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'accident vasculaire cérébral ainsi que d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients ayant reçu des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, manifestations dont certaines ont entraîné le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Les énoncés généraux suivants s'appliquent à toutes les formes pharmaceutiques du zolmitriptan.

- TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent être prescrits que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.
- TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne sont pas indiqués pour la prophylaxie de la migraine.
- L'un des ingrédients non médicinaux de TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) est le lactose. Par conséquent, les patients qui ont un trouble héréditaire d'intolérance au galactose ne devraient pas prendre TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).
- La dose initiale de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD recommandée chez les adultes est de 2,5 mg, quelle que soit la préparation. La dose unique maximale recommandée est de 5 mg.
- Si la céphalée revient, on peut administrer une deuxième dose après 2 heures. En effet, quelle que soit la forme pharmaceutique, il faut attendre au moins 2 heures avant de prendre une deuxième dose. Il ne faut pas dépasser une dose cumulative totale de 10 mg par période de 24 heures.
- Les essais contrôlés n'ont pas établi si la prise d'une deuxième dose est efficace lorsque la première ne l'a pas été.
- On n'a pas établi si l'on peut traiter en toute innocuité plus de 3 migraines par mois avec zolmitriptan.
- Les patients atteints d'hypertension légère ou modérée doivent être traités avec prudence et recevoir la dose efficace la plus faible. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'insuffisance hépatique réduit la clairance du zolmitriptan, aussi recommande-t-on l'utilisation de doses plus faibles (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- Les patients qui prennent de la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du CYP1A2 ne doivent pas prendre plus de 5 mg de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD par période de 24 heures (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### Adultes (≥ 18 ans)

TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) : La plus petite dose unique de TEVA-ZOLMITRIPTAN faisant preuve d'efficacité chez l'adulte est de 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg.

L'utilisation de la dose plus élevée, dans la seule comparaison directe à avoir été faite entre la dose de 2,5 mg et la dose de 5 mg, n'a que légèrement accru les bienfaits, tandis que les effets secondaires ont augmenté avec l'utilisation des comprimés de 5 mg (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#), [14.1 Essais cliniques, par indication](#)).

TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) : La plus petite dose unique de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD faisant preuve d'efficacité chez l'adulte est de 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. Les comprimés à désintégration orale TEVA-ZOLMITRIPTAN OD de 2,5 mg ne doivent pas être divisés en deux pour obtenir une dose approximative de 1 mg.

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

**Personnes âgées :** L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ayant pas été établies chez les patients de 65 ans ou plus, son emploi dans cette population n'est pas recommandé (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Insuffisance hépatique :** Le zolmitriptan est métabolisé principalement dans le foie. La clairance du zolmitriptan est plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, et certains d'entre eux présentent une élévation importante de la tension artérielle. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doivent être administrés avec prudence et à une dose inférieure à 2,5 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. La dose totale ne doit pas dépasser 5 mg en 24 heures. On recommande de surveiller la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 15 mL/min. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent cependant pas être utilisés en présence de néphropathie au stade terminal (ClCr < 15 mL/min).

#### 4.4 Administration

TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) : Prendre le comprimé avec de l'eau.

TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) : Placer le comprimé sur la langue, où il sera dissous par la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé à désintégration orale avec de l'eau.

#### 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune expérience de surdosage clinique. Les volontaires qui ont reçu des doses orales uniques de 50 mg de zolmitriptan ont souvent présenté de la sédation.

La demi-vie d'élimination du zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, la surveillance des patients après un surdosage de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doit se poursuivre pendant au moins 15 heures ou tant que les symptômes ou les signes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du zolmitriptan. Les mesures recommandées en cas d'intoxication grave consistent en l'administration de soins intensifs, comprenant le dégagement des voies respiratoires et le maintien de leur perméabilité, une oxygénation et une ventilation adéquates ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire.

On ne connaît pas l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du zolmitriptan.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, soit le 1-844-POISON-X (1-844-764-7669)

#### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Préparation	Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur/Composition	Ingrédients non médicinaux
Teva-Zolmitriptan	Orale	Comprimé, 2,5 mg, zolmitriptan	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose séché par pulvérisation et stéarate de magnésium. L'enrobage contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol 3350, oxyde de fer jaune et

			talc.
Teva- Zolmitriptan OD	Orale	Comprimé à désintégration orale, 2,5 mg, zolmitriptan	Acide citrique, amidon de maïs, arôme d'orange, aspartame, bicarbonate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, lactose monohydraté, mannitol, stéarate de magnésium.

## Description

Comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN de 2,5 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ronde et de couleur jaune, unis d'un côté et portant la marque « Z2.5 » gravée de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

Comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN OD de 2,5 mg : Comprimés plats à bords biseautés de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé portant la marque « 93 » gravée d'un côté et la marque « 8147 » gravée de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent être utilisés que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.

### Systeme cardiovasculaire

- **Risque d'ischémie ou d'infarctus du myocarde ou d'autres effets cardiaques indésirables**

Le zolmitriptan a été associé à des douleurs thoraciques ou cervicales ainsi qu'à une oppression thoracique passagères pouvant évoquer l'angine de poitrine. Après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, on a établi que ces symptômes, dans de rares cas, étaient le résultat probable de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde. Par ailleurs, de graves arythmies ou accidents coronariens sont parfois survenus — rarement toutefois — après l'utilisation de zolmitriptan. De très rares cas d'angine de poitrine ont également été signalés.

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent pas être administrés aux patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On recommande fortement de ne pas administrer TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD aux patients chez qui la présence de facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme de plus de 40 ans) peut laisser soupçonner une coronaropathie jusqu'ici non diagnostiquée, à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse une preuve clinique satisfaisante que le sujet est raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardiopathie ischémique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents importants. La sensibilité des examens diagnostiques cardiaques visant à détecter la présence de maladies cardiovasculaires ou la prédisposition aux spasmes coronariens est inconnue. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent pas être administrés si, lors de l'évaluation cardiovasculaire du patient, les antécédents médicaux ou les résultats d'examens électrocardiographiques révèlent des signes d'angiospasm coronarien ou d'ischémie du myocarde (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Toutefois, ces évaluations ne permettront pas de dépister tous les patients atteints de cardiopathie ; dans de très rares cas, des événements cardiaques graves comme un infarctus du myocarde ou une ischémie coronarienne se sont produits chez des patients en l'absence de signes de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

En présence de facteurs de risque de coronaropathie, si la fonction cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante à l'évaluation, il est recommandé d'administrer la première dose de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD au cabinet du médecin ou dans une installation semblable (dotée du personnel et de l'équipement médicaux nécessaires). Étant donné que l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, il faut envisager, immédiatement après l'administration de la première dose de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, de faire passer un électrocardiogramme aux patients présentant des facteurs de risque.

Cependant, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament lors de la prise de la première dose ne signifie pas que de tels effets ne puissent survenir lors d'une administration ultérieure.

La fonction cardiovasculaire des patients qui prennent TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou ont acquis des facteurs de risque de coronaropathie, comme ceux décrits plus haut, doit faire l'objet d'évaluations périodiques tout au long du traitement.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après l'utilisation de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, il faut réaliser des ÉCG afin de détecter tout signe d'ischémie.

La démarche systématique décrite ci-dessus a pour objectif de réduire le risque qu'un patient présentant une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à TEVA-ZOLMITRIPTAN ou à TEVA-ZOLMITRIPTAN OD.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté des sensations atypiques dans la région précordiale suite à l'administration du zolmitriptan. Si l'on croit que ces symptômes indiquent une cardiopathie ischémique, on doit cesser l'administration du zolmitriptan et effectuer les examens appropriés.

Des cas de malaise à la poitrine, au cou, à la gorge ou à la mâchoire (comprenant douleur, pression, sensation de lourdeur et oppression) ont été signalés par suite de l'administration de zolmitriptan. Or, comme les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent provoquer un angiospasme coronarien, il convient, avant d'administrer des doses supplémentaires à un patient qui présente une symptomatologie évocatrice d'angine de poitrine après administration de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, de rechercher les signes de coronaropathie ou de prédisposition à l'angor de Prinzmetal. On doit également surveiller le patient par ÉCG si des symptômes similaires réapparaissent lors d'une administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel tels que la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud après administration de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Troubles cardiaques et décès associés à l'emploi d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

Comme les autres triptans, le zolmitriptan peut causer un angiospasme coronarien. Des troubles cardiaques graves — y compris l'infarctus aigu du myocarde — ont été signalés quelques heures après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, de même que des perturbations du rythme menaçant le pronostic vital ainsi que des décès. Compte tenu de l'utilisation répandue des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez les patients souffrant de migraine, la fréquence de ces événements est extrêmement faible.

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent pas être administrés aux patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à des voies de conduction accessoires.

- **Expérience acquise avant la commercialisation du zolmitriptan**

Aucune réaction cardiaque grave ni décès n'a été signalé chez les quelque 2500 patients migraineux et plus ayant participé aux essais cliniques contrôlés effectués avant la commercialisation des comprimés ordinaires de zolmitriptan.

- **Expérience acquise après la commercialisation du zolmitriptan**

De graves effets cardiovasculaires ont été signalés à la suite de l'emploi du zolmitriptan. Cependant, en raison du caractère non contrôlé des données de pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui sont réellement attribuables au zolmitriptan, de même que l'élément en cause dans chacun des cas.

- **Troubles vasculaires cérébraux et décès lors de l'emploi d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

Les migraineux peuvent être exposés à certains accidents vasculaires cérébraux. Des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'accident vasculaire cérébral et d'autres troubles vasculaires cérébraux — dont certains ont entraîné le décès — ont été signalés chez des patients ayant reçu des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Dans certains cas, il semble que les événements vasculaires cérébraux se soient produits en premier, l'agoniste ayant été administré selon la fausse hypothèse que les symptômes étaient causés par la migraine, alors que ce n'était pas le cas. Il convient d'exclure tout état neurologique potentiellement grave avant de traiter une migraine par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou par TEVA-ZOLMITRIPTAN OD chez un patient n'ayant jamais été diagnostiqué comme migraineux ou chez un patient diagnostiqué comme tel, mais qui présente des symptômes atypiques. Si le patient ne répond pas à la première dose, il faut revoir le diagnostic avant d'en administrer une autre. Précisons que les patients souffrant de migraine peuvent présenter un risque plus élevé de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex. un AVC, une hémorragie ou un accident ischémique transitoire).

- **Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

L'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> à la dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée à 10 sujets soumis à une angiographie en raison d'une coronaropathie présumée a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une hausse de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre patients ont ressenti une douleur ou une oppression thoracique légères. Trois sujets ont subi une augmentation significative sur le plan clinique de la tension artérielle (deux d'entre eux ont également ressenti des malaises ou des douleurs thoraciques). Les résultats de l'angiogramme diagnostique ont révélé que neuf sujets avaient des artères coronaires normales et qu'un sujet souffrait d'une coronaropathie très légère.

Dans le cadre d'une autre étude portant sur ce même médicament, des patients migraineux (n = 35) n'étant atteints d'aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide de la tomographie par émission de positons tout en recevant une dose sous-cutanée de 1,5 mg de médicament à un moment où ils ne souffraient pas de migraine. On a observé une diminution de la réserve de vasodilatation coronarienne (~ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~ 20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique hyperémié (~ 10 %). On ignore la portée de ces

phénomènes en ce qui concerne l'utilisation de cet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> aux doses orales recommandées.

Aucune étude semblable n'a été effectuée avec le zolmitriptan. Toutefois, compte tenu des propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, la possibilité d'effets cardiovasculaires semblables à ceux qui sont décrits ci-dessus doit être envisagée pour tout agent appartenant à cette classe de médicaments.

- **Autres manifestations associées à l'angiospasme** : Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent causer d'autres réactions angiospastiques que l'angiospasme coronarien. Des cas d'ischémie vasculaire périphérique ont été signalés par suite de l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). On a également signalé de très rares cas d'infarctus splénique et de manifestations ischémiques gastro-intestinales, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique ou la nécrose gastro-intestinale, qui peuvent se manifester par des diarrhées sanglantes et des douleurs abdominales.
- **Hausse de la tension artérielle** : Une importante hausse de la tension artérielle — comprenant la crise hypertensive — a été signalée en de rares occasions après l'administration d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Dans de très rares cas, ces hausses tensionnelles ont été associées à des manifestations cliniques importantes. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été rapportés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD avec prudence, car on a observé des hausses passagères de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique dans un petit nombre de cas.

Une augmentation de 1 mm Hg de la tension artérielle systolique et de 5 mm Hg de la tension artérielle diastolique a été observée au cours des études pharmacodynamiques chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de zolmitriptan. Dans les essais sur la céphalée, les signes vitaux n'ont été pris que dans une petite étude menée dans un seul centre, auprès de malades hospitalisés. Aucun effet sur la tension artérielle n'a alors été remarqué. Par ailleurs, au cours d'une étude menée chez des sujets atteints d'une affection hépatique modérée ou grave, 7 patients sur 27 ont présenté une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique ou diastolique après avoir reçu une dose de 10 mg de zolmitriptan. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### Dépendance, tolérance et/ou risque d'abus

Le risque que le zolmitriptan entraîne une dépendance, une tolérance ou fasse l'objet d'abus n'a pas été étudié, mais il est théoriquement possible que l'un ou l'autre, voire plusieurs de ces phénomènes surviennent. Le professionnel de la santé doit donc prendre en considération les antécédents d'usage de médicaments du patient et exercer une surveillance appropriée.

L'utilisation excessive d'analgésiques ou d'autres médicaments, comme les triptans, peut aggraver les symptômes de céphalée (céphalée par surconsommation de médicaments) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie](#)).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Bien que le zolmitriptan n'ait pas perturbé le fonctionnement psychomoteur chez des volontaires sains, certains patients participant à des essais cliniques ont éprouvé de la sédation après la prise de zolmitriptan. Les patients doivent être avertis d'attendre d'être raisonnablement certains que TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD n'affectent pas leurs aptitudes avant de conduire, d'utiliser des machines dangereuses ou d'effectuer des tâches qui requièrent de la vigilance ou une bonne coordination physique.

### **Système endocrinien et métabolisme**

- **Lactose** : Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale). Par conséquent, les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose (comme le déficit en lactase rencontré chez les Samis (parfois incorrectement appelé « déficit en lactase de Lapp ») ou un trouble de malabsorption du glucose-galactose) ne devraient pas prendre TEVA-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale).
- **Phénylcétonurie** : Les patients atteints de phénylcétonurie doivent être avertis que les comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (comprimés de zolmitriptan à désintégration orale) contiennent de la phénylalanine (un constituant de l'aspartame). Chaque comprimé à désintégration orale contient 2,81 mg de phénylalanine.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Le cas échéant, la dose ne devrait pas dépasser 2,5 mg (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Système immunitaire**

Une réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peut parfois se produire — quoique rarement — chez les patients recevant des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>

tels que le zolmitriptan. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital et même être mortelles. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. Toutefois, compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent pas être administrés à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chimiquement apparentés (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

## Neurologie

Il convient d'exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. On a signalé, dans de rares cas, que des patients avaient reçu des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pour le traitement de céphalées graves et qu'il avait été démontré par la suite que ces céphalées résultaient d'une lésion neurologique évolutive. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si aucune réponse n'est obtenue après la première dose de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD.

- **Céphalée par surconsommation de médicaments** : L'utilisation prolongée de tout type d'analgésique pour traiter les céphalées peut les aggraver. Si cette situation survient ou est soupçonnée, il faut obtenir des conseils médicaux et mettre fin au traitement. Un diagnostic de céphalées par surconsommation de médicaments (CSM) devrait être soupçonné chez les patients ayant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou en raison de) l'usage régulier de médicaments contre les céphalées. Chez les patients ayant des CSM, l'interruption du traitement par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD peut entraîner des symptômes de sevrage, comme une aggravation transitoire des céphalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et/ou risque d'abus](#)).
- **Convulsions** : La prudence est de rigueur si l'on envisage d'administrer TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD à des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou qui présentent d'autres facteurs de risque qui abaissent le seuil de convulsions, comme des lésions cérébrales structurales.
- **Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique**  
Une toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est un trouble pouvant menacer la vie et a été signalée avec des triptans, y compris le zolmitriptan, surtout pendant l'emploi concomitant avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Une toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonome (p. ex. tachycardie, bouffées de chaleur) et une altération

de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable en présence d'au moins un agent sérotoninergique, lorsqu'on observe l'un des états suivants :

- Clonus spontané ;
- Clonus oculaire ou inductible avec agitation ou diaphorèse ;
- Tremblements et hyperréflexie ;
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C, et clonus oculaire ou inductible.

Si un traitement concomitant par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex. venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques.

## **Ophthalmologie**

Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'ait été effectuée dans les essais cliniques, les médecins qui prescrivent du zolmitriptan doivent être conscients de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance, compte tenu de l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophtalmologique. D'après les études menées chez l'animal, le zolmitriptan pourrait s'accumuler dans les tissus riches en mélanine au fil du temps, ce qui pourrait s'avérer toxique pour ces tissus en cas d'utilisation prolongée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1 Cas particuliers**

#### **7.1.1 Grossesse**

L'innocuité du zolmitriptan n'ayant pas été déterminée pendant la grossesse chez la femme, on ne doit administrer TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD aux femmes enceintes que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus. L'administration orale de zolmitriptan à des rates et à des lapines gravides lors d'études sur les effets toxiques du médicament pour la reproduction n'a pas entraîné de signes apparents de tératogénicité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le zolmitriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage de prescrire TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD à une femme qui allaite. Chez des rates ayant reçu du zolmitriptan pendant la période de lactation, les concentrations observées dans le lait maternel 1 heure après l'administration du produit étaient équivalentes aux concentrations plasmatiques, et 4 heures après, elles étaient 4 fois plus élevées.

### 7.1.3 Enfants

- **Enfants (< 6 ans)** : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).
- **Enfants (6 à 17 ans)** : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les patients de 6 à 17 ans ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population (voir [1.1 Enfants](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'exposition générale à la molécule mère est sensiblement la même chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes, mais l'exposition au métabolite actif, qui est de 2 à 6 fois plus puissant, est plus élevée chez les adolescents (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Certains événements indésirables cliniquement graves, signalés comme étant rares chez les adultes, ont été signalés chez les enfants (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été établies chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque de réactions indésirables au médicament est probablement plus élevé chez les patients âgés, car ceux-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, de présenter un risque plus élevé de coronaropathie et de connaître des augmentations plus marquées de la tension artérielle. Les essais cliniques ne comptaient pas de patients de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. D'une dose à l'autre, la plupart des effets indésirables ont été légers ou modérés, temporaires et spontanément résolutifs. Dans les essais cliniques contrôlés, le sexe, le poids ou l'âge des patients n'ont pas eu d'incidence sur la fréquence des effets indésirables, tout comme l'utilisation d'agents en prophylaxie ou la présence d'aura. Les données étaient néanmoins insuffisantes pour évaluer les effets de la race.

Des troubles cardiaques graves, dont certains ont entraîné la mort, sont déjà survenus après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Ces événements sont très rares, et la plupart d'entre eux ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les accidents signalés comprenaient l'angiospasmus coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, la tachycardie

ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Comme il a été observé avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, des cas d'augmentation passagère de la tension artérielle ont été signalés chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Dans de très rares cas, ces hausses tensionnelles ont été associées à des manifestations cliniques importantes. Des cas isolés de douleur thoracique, d'œdème pulmonaire, de spasme coronarien, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été rapportés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Comme d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le zolmitriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces réactions peuvent se produire dans n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

De rares cas de réaction d'hypersensibilité, dont de l'urticaire et de l'œdème de Quincke, ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

### **Expérience issue des essais cliniques contrôlés sur le zolmitriptan**

**Innocuité à court terme :** Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1673 patients ont reçu au moins une dose de zolmitriptan. Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables qui se sont produits dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients migraineux. Y figurent les effets observés plus souvent dans les groupes ayant reçu 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de zolmitriptan que chez les patients sous placebo, et qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 %. Il convient de souligner que les effets mentionnés sont le fruit de données recueillies dans des conditions ayant fait l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre d'essais cliniques et qu'ils ont été observés chez des patients choisis soigneusement. Dans des situations de pratique réelle ou d'autres essais cliniques, les estimations de fréquence peuvent être différentes, car les conditions d'utilisation, les méthodes de notation et les types de patients traités peuvent également différer.

Plusieurs des effets indésirables semblent liés à la dose, notamment la paresthésie, la sensation de lourdeur ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la mâchoire et la gorge, les étourdissements, la somnolence et possiblement l'asthénie et les nausées.

**Tableau 2 — Effets indésirables observés dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez ≥ 1 % des patients ayant reçu du zolmitriptan pour le traitement d’une crise unique de migraine**

	Placebo	Zolmitriptan 1 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Zolmitriptan 5 mg
<b>Nombre de patients</b>	<b>401</b>	<b>163</b>	<b>498</b>	<b>1012</b>
	Fréquence (%)			
<b>Symptômes possiblement d’origine cardiaque</b>				
Sensations* au cou, à la gorge, à la mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine, au thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* dans les bras	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
<b>Autres systèmes et appareils</b>				
<u>Système nerveux</u>				
Étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
Nervosité	0,2	0	1,4	0,7
Somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
Troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
Tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
Vertiges	0	0	0	1,5
Hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif</u>				
Diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
Xérostomie	1,7	4,9	3,2	3,2
Dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
Dysphagie	0	0	0	1,8
Nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
Vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Effets divers</u>				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* dans les bras ou les jambes	0,7	0,6	0,4	1,6
Sensations* dans les jambes	0,7	1,2	0,4	1,8
Sensations* dans un endroit non précisé	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
Aggravation d’une réaction	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* à la tête, au visage	1,7	6,7	8,6	10,9
Myalgie	0,2	0	0,2	1,3
Myasthénie	0,2	0	0,6	1,9
Dyspnée	0,2	0,6	0,2	1,2
Rhinite	0,2	1,2	1,2	0,9
Transpiration	1,2	0	1,6	2,5
Dysgueusie	0,5	2,5	0,6	0,7

\* Ce terme englobe les effets indésirables ressentis sous forme de douleur, de malaise, de pression, de lourdeur, d’oppression, de sensation de chaleur ou de brûlure, de picotements et de paresthésie.

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. En effet, à toutes les doses, la plupart des effets indésirables n’ont été que légers ou modérés, transitoires et spontanément résolutifs. La fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés ne changeait pas selon le sexe, le poids ou l’âge des patients, l’utilisation de médicaments prophylactiques ou encore la présence d’aura. On ne disposait pas de données suffisantes pour évaluer l’incidence de la race sur la fréquence des effets indésirables.

**Innocuité à long terme :** Dans le cadre d'une étude ouverte à long terme dans laquelle les patients étaient autorisés à traiter de multiples crises migraineuses durant une période pouvant aller jusqu'à 1 an, 8 % d'entre eux (167 sur 2058) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable. Dans cette étude, on pouvait traiter la migraine à l'aide d'une dose unique de 5 mg de zolmitriptan ou d'une dose initiale de 5 mg, suivie d'une deuxième dose de 5 mg au besoin (5 mg + 5 mg). Les effets indésirables les plus fréquents (c.-à-d. survenus à une fréquence d'au moins 5 %) observés aux doses de 5 mg et de 5 + 5 mg respectivement sont les suivants, présentés en ordre décroissant de fréquence : sensations\* au cou ou à la gorge (16 %, 15 %), sensations\* à la tête ou au visage (15 %, 14 %), asthénie (14 %, 14 %), sensations\* dans un endroit non précisé (12 %, 11 %), sensations\* dans les membres (11 %, 11 %), nausées (12 %, 8 %), étourdissements (11 %, 9 %), somnolence (10 %, 10 %), sensations\* à la poitrine ou au thorax (7 %, 7 %), xérostomie (4 %, 5 %) et hyperesthésie (5 %, 4 %). En raison de l'absence d'un groupe placebo dans cette étude, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces effets ne peut être déterminé avec certitude (\*voir la note au bas du [Tableau 2](#)). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

### **Expérience issue des essais cliniques contrôlés sur les comprimés de zolmitriptan à désintégration orale**

**Innocuité d'un traitement aigu :** Au cours d'une étude internationale à double insu contrôlée par placebo destinée à évaluer l'efficacité et la tolérabilité des comprimés à désintégration orale de zolmitriptan à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez l'adulte, 231 patients ont pris au moins une dose du médicament. La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée, et aucun n'a mené à l'abandon de l'étude. Les effets signalés concordaient avec les effets connus de cette classe de médicaments (5-HT<sub>1B/1D</sub>) et étaient semblables à ceux qui ont été observés avec les comprimés ordinaires. Les effets les plus fréquemment signalés (> 2 %) avec les comprimés à désintégration orale de zolmitriptan à 2,5 mg étaient, par comparaison avec ceux observés chez les patients sous placebo, respectivement les suivants : asthénie (3 % c. 1 %), oppression (3 % c. < 1 %), somnolence (3 % c. 2 %), étourdissements (3 % c. 1 %), paresthésie (3 % c. 2 %), hyperesthésie (2 % c. 0 %), pharyngite (2 % c. 0 %) et nausées (2 % c. 1 %).

### **Résultats globaux issus des essais cliniques**

Exception faite des effets indésirables ci-après — qui ont été signalés à une fréquence plus élevée —, les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été signalés à la fréquence précisée dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo. Au total, 17 301 patients souffrant de migraine ont reçu du zolmitriptan comme traitement. Les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence.

**Troubles cardiaques :** Cas peu fréquents de tachycardie.

Troubles gastro-intestinaux : Cas fréquents de dysphagie, vomissements et douleur abdominale.

Troubles du système nerveux : Cas fréquents de céphalées.

Troubles vasculaires : Cas peu fréquents de hausse transitoire de la tension artérielle générale.

Des sensations de lourdeur, de serrement, de douleur ou de pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine sont survenues fréquemment, à une fréquence semblable à celle notée dans le [Tableau 2](#).

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants**

#### **Enfants (6 à 11 ans)**

Santé Canada n'a autorisé d'indication d'emploi pour aucun groupe d'âge chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

Selon des données limitées provenant d'un seul essai clinique à répartition aléatoire multicentrique croisé, contrôlé par placebo et mené à double insu chez 168 enfants (de 6 à 11 ans) souffrant de migraines, le type et la gravité des effets indésirables observés dans cette population pourraient être semblables à ceux observés chez les adultes. Une fois l'essai terminé, aucun nouveau problème relatif à l'innocuité du produit n'a été identifié au sein du groupe d'âge examiné. Cependant, la base de données relatives à l'innocuité pour cette population de patients est trop limitée pour que l'on puisse identifier avec précision les effets indésirables courants, peu courants, rares ou très rares ainsi que leur fréquence.

Bien qu'aucune conclusion définitive concernant la fréquence relative ne puisse être tirée, certaines arythmies cardiaques, signalées comme rares chez les adultes, ont été rapportées plus souvent chez les enfants.

#### **Enfants (12 à 17 ans)**

Santé Canada n'a autorisé d'indication d'emploi pour aucun groupe d'âge chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#), [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

#### **Adolescents (12 à 17 ans)**

Le Tableau 3 présente les effets indésirables observés lors d'une étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo, menée chez 696 adolescents migraineux de 12 à 17 ans (voir [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Tableau 3 — Effets indésirables signalés par  $\geq 1\%$  des patients ayant reçu du zolmitriptan dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo sur le traitement de la migraine chez l'adolescent**

Appareil/système et effets indésirables (termes COSTART)	Pourcentage de patients Zolmitriptan			
	Placebo (N = 176)	2,5 mg (N = 171)	5 mg (N = 174)	10 mg (N = 178)
<b>Cardiovasculaire</b>				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitations	0	0	1,1	0
<b>Organisme entier</b>				
Oppression	1,1	2,9	5,7	11,2
Asthénie	1,1	1,8	1,1	5,1
Douleur	0	1,8	1,7	5,1
Cervicalgie	0	0,6	1,7	3,4
Douleur abdominale	0,6	1,2	0	1,7
Céphalées	0	1,2	2,9	1,1
Malaises	0	0	2,3	0,6
Sensation de pression	0	1,8	0,6	0,6
Rigidité	0	0	0,6	2,8
Sensation de lourdeur	1,1	0,6	0	1,1
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	1,1	5,8	2,9	7,9
Vomissements	1,1	0,6	1,7	4,5
Xérostomie	0,6	1,8	1,1	1,1
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	2,3	4,7	4,6	9,0
Paresthésie	0	1,8	4,6	6,2
Somnolence	1,7	1,2	1,7	2,8
Hypertonie	0	0,6	1,7	1,1
Paresthésie internasale	0	2,3	0,6	0
Tremblements	0	0	0	1,7
Hyperesthésie	0	0	0	1,1
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
<b>Appareil locomoteur</b>				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Transpiration	0	0	0	1,7
<b>Sens</b>				
Douleur oculaire	0	0,6	1,1	0,6
Amblyopie	0	0	0	1,1

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

La fréquence des effets indésirables signalés moins couramment est présentée dans les paragraphes qui suivent. Étant donné que les déclarations portent notamment sur des effets observés dans des études ouvertes et non contrôlées, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces réactions ne peut être déterminé avec certitude. Qui plus est, compte tenu notamment de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie employée pour les décrire,

la pertinence des estimations quantitatives de fréquence présentées ci-après est limitée. La fréquence des réactions est calculée en divisant le nombre de patients qui ont utilisé le zolmitriptan (n = 4027) et qui ont signalé une réaction par le nombre total de patients auxquels on a administré le médicament. Toutes les réactions signalées sont précisées, sauf celles qui figurent déjà au tableau précédent, celles qui sont trop générales pour être utiles et celles qui ne sont raisonnablement pas associées à l'utilisation du médicament. De plus, les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Ecchymoses, cyanose, thrombocytopénie, éosinophilie et leucopénie.

Troubles cardiaques : Arythmies, hypertension, syncope, bradycardie, extrasystoles, hypotension orthostatique, prolongation de l'intervalle QT, thrombophlébite, tachycardie, palpitations et augmentation passagère de la tension artérielle systémique en présence ou en l'absence d'antécédents d'hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Troubles otiques et labyrinthiques : Hyperacousie, douleur otique, acouphènes.

Troubles oculaires : Sécheresse oculaire, douleur oculaire, diplopie, larmoiement.

Troubles gastro-intestinaux : Augmentation de l'appétit, œdème de la langue, œsophagite, gastro-entérite, anomalie de la fonction hépatique, soif, anorexie, constipation, gastrite, hématomèse, pancréatite, méléna, ulcère.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Réaction allergique, frissons, œdème facial, fièvre, malaise, parosmie, photosensibilité.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Œdème, hyperglycémie, hausse de la phosphatase alcaline.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Dorsalgie, crampes dans les jambes, ténosynovite, arthrite, tétanie, secousses.

Troubles du système nerveux : Agitation, anxiété, dépression, labilité émotionnelle, insomnie, acathisie, amnésie, apathie, ataxie, dystonie, euphorie, hallucinations, ischémie cérébrale, hypercinésie, hypotonie, hypertonie, irritabilité, céphalée, hyperesthésie.

Troubles rénaux et urinaires : Hématurie, cystite, polyurie, pollakiurie, urgence mictionnelle.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Fausse-couche, dysménorrhée.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchite, bronchospasme, épistaxis, hoquet, laryngite, bâillement, apnée, altération de la voix.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, éruptions cutanées, urticaire, œdème de Quincke.

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Il n'existe pas suffisamment de données disponibles pour que l'on puisse identifier avec précision les effets indésirables peu fréquents dans les essais cliniques chez les enfants.

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Outre les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été signalés par des patients traités un peu partout dans le monde après la commercialisation du zolmitriptan. Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer l'incidence réelle de ces manifestations ou le lien de causalité.

Des graves effets indésirables survenus à la suite de la prise de comprimés de zolmitriptan par voie orale ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Il s'agit de cas extrêmement rares qui ont été constatés le plus souvent chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Ils comprenaient entre autres le spasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

La dysphagie a été signalée fréquemment par les personnes prenant du zolmitriptan après la commercialisation de ce produit.

Comme dans le cas d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, de très rares cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes ainsi que des réactions d'hypersensibilité, dont l'œdème de Quincke, ont été signalés chez des patients ayant reçu du zolmitriptan. Des manifestations ischémiques gastro-intestinales ont également été signalés, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique, l'infarctus splénique et la nécrose intestinale, qui peuvent se présenter sous forme de diarrhées sanglantes ou de douleurs abdominales.

L'expérience acquise après la commercialisation d'autres triptans inclut un nombre limité de déclarations faisant état d'effets indésirables cliniquement graves, survenus chez des enfants (moins de 12 ans) et des adolescents (12 à 17 ans), et s'apparentant aux effets signalés rarement chez les adultes.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

<b>Interactions médicamenteuses graves</b>
--

- Médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

En raison de la possibilité d'effets pharmacodynamiques additifs, de graves interactions médicament-médicament peuvent survenir en cas d'utilisation concomitante de zolmitriptan et de dérivés de l'ergot de seigle ou de produits qui en contiennent, augmentant ainsi le risque de réactions angiospastiques prolongées. Il existe aussi une possibilité d'augmentation du risque d'angiospasm coronarien en cas d'administration concomitante d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub>. L'utilisation de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD et d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub> ou de produits contenant des dérivés de l'ergot de seigle à moins de 24 heures d'intervalle est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

L'administration concomitante de zolmitriptan et d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub>, d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) peut accroître le risque de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques potentiellement mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie](#)). L'utilisation concomitante de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD et de n'importe quel autre de ces agents est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Le zolmitriptan est métabolisé dans le foie, principalement par le CYP1A2 et la monoamine-oxydase. Par conséquent, les médicaments qui inhibent ces enzymes peuvent faire augmenter l'exposition au zolmitriptan et à son métabolite actif, le *N*-desméthylzolmitriptan. Les patients qui prennent de la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du CYP1A2 ne devraient pas prendre plus de 5 mg de zolmitriptan par période de 24 heures. L'administration concomitante de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD et de tout type d'inhibiteur de la MAO est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration de propranolol pendant une semaine à raison de 160 mg/jour a fait augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC du zolmitriptan par un facteur de 1,5 et a réduit, dans le même temps, la C<sub>max</sub> et l'ASC du *N*-desméthylzolmitriptan de respectivement 30 % et 15 %. L'effet pharmacologique sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a cependant accusé aucune variation.

Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques issues de diverses études indique que les contraceptifs oraux font augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes du zolmitriptan de respectivement 30 % et 50 %, et qu'ils retardent le t<sub>max</sub> de 30 minutes. Les effets du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été étudiés.

Les constituants du millepertuis sont de puissants inhibiteurs des CYP qui concourent au métabolisme du zolmitriptan ; par conséquent, l'utilisation du millepertuis est contre-indiquée pendant un traitement par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. L'extrait de thé vert, pour sa part, inhibe faiblement le CYP1A2, aussi sa consommation avec TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doit-elle être limitée.

Le tabagisme et la consommation d'alcool peuvent augmenter le risque d'événements indésirables cardiaques graves (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Le zolmitriptan n'entraîne ni induction, ni inhibition des enzymes du cytochrome P450 et risque donc peu de perturber la clairance des médicaments métabolisés par ces dernières.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Le tabagisme et la consommation d'alcool peuvent augmenter le risque d'événements indésirables cardiaques graves (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Certains effets indésirables sur le système nerveux central, comme entre autres les étourdissements, la somnolence et les troubles de la pensée, sont plus probables en cas de consommation d'alcool. Il est donc préférable de ne pas boire d'alcool, ou du moins d'en limiter sa consommation, pendant un traitement par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD.

D'après des études d'interactions, la caféine n'entraîne pas de modifications cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique du zolmitriptan ou de son métabolite actif.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom du médicament/classe	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle (p. ex. dihydroergotamine, ergotamine, méthysergide)	T, C	Possibilité d'effets pharmacodynamiques additifs entraînant des réactions angiospastiques prolongées.	L'utilisation, à moins de 24 heures d'intervalle, de zolmitriptan et de dérivés de l'ergot de seigle ou de produits qui en contiennent est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-</a>

			<a href="#">INDICATIONS</a> ).
Autres agonistes 5-HT <sub>1</sub> (p. ex. sumatriptan, rizatriptan, almotriptan, élétriptan, naratriptan, frovatriptan)	T	Possibilité d'effets additifs, entraînant une augmentation du risque d'angiospasm coronarien. Risque potentiel de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie</a> ).	L'utilisation de zolmitriptan et d'autres agonistes 5-HT <sub>1</sub> à moins de 24 heures d'intervalle est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Inhibiteurs de la MAO-A (p. ex. clorgyline, moclobémide)	EC	Hausse de l'exposition (hausse de 26 % de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du zolmitriptan et augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du <i>N</i> -desméthyl-zolmitriptan, métabolite actif, par un facteur de 3).  Risque potentiel de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie</a> ).	Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent un IMAO, peu importe lequel (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Inhibiteurs de la MAO-B (p. ex. sélégiline, rasagiline)	EC	Absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et sur ceux du <i>N</i> -desméthylzolmitriptan, son métabolite actif.	La spécificité des inhibiteurs de la MAO-B, comme la sélégiline, diminue avec l'augmentation de la dose et varie d'un patient à l'autre.  Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent un IMAO, peu importe lequel (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex. fluvoxamine, ciprofloxacine)	EC	Augmentation de l'exposition au zolmitriptan et à son métabolite actif, le <i>N</i> -desméthylzolmitriptan, par un facteur de 2.	Les patients qui prennent de la cimétidine ou d'autres inhibiteurs spécifiques du CYP1A2 ne devraient pas prendre plus de 5 mg de zolmitriptan par période de 24 heures.
Contraceptifs oraux	EC	Augmentation de l'exposition au zolmitriptan (hausse de 30 % de la C <sub>max</sub> et de 50 % de l'ASC) et prolongation du t <sub>max</sub> . Les effets du zolmitriptan sur les contraceptifs oraux n'ont pas été déterminés.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Propranolol	EC	Augmentation de l'exposition au zolmitriptan par un facteur de 1,5.	L'administration de propranolol en concomitance avec le zolmitriptan n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle ou le pouls. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, sertraline, paroxétine)  Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (p. ex. duloxétine, venlafaxine)	EC, T	Des cas de toxicité/syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés par suite de l'utilisation conjointe de triptans et d'ISRS ou d'IRSN (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie</a> ).	Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent des ISRS ou des IRSN (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

Légende : C = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée par suite de l'administration d'acétaminophène, de métoprolole, de rifampicine ou de xylométhazoline en concomitance avec le zolmitriptan.

### 9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions entre le zolmitriptan et les plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

**Millepertuis :** Des effets indésirables pourraient être plus courants durant l'emploi concomitant de triptans et de produits à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). L'utilisation concomitante de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD et de millepertuis devrait être évitée.

**Thé vert :** Les extraits de thé vert inhibent quelque peu le CYP1A2. On ne s'attend pas à ce que les extraits de thé vert ou les catéchines qu'ils renferment entraînent une modification cliniquement significative de l'exposition au zolmitriptan, mais par mesure de prudence, les patients qui prennent TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD devrait éviter toute consommation excessive de thé vert ou d'extraits de thé vert.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine-1 (5-HT<sub>1B/1D</sub>). En effet, il possède une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> et une affinité modeste pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. D'après les essais de liaison de radioligands, le zolmitriptan ne possède ni affinité, ni activité pharmacologique importantes à l'endroit des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>, non plus qu'à l'endroit des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - ou  $\beta_1$ -adrénergiques, des récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, des récepteurs muscariniques ainsi que des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Le métabolite *N*-déméthylé du zolmitriptan (*N*-desméthylzolmitriptan) possède lui aussi une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et une affinité modeste pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

On a émis l'hypothèse que les symptômes associés à la migraine découlent de l'activation du système trigémino-vasculaire, laquelle provoque une vasodilatation locale des vaisseaux intracrâniens et une inflammation neurogène liées à la libération antidromique de neuropeptides sensitifs [peptide intestinal vasoactif, substance P et peptide lié au gène de la calcitonine]. On estime que l'activité du zolmitriptan dans le traitement de la migraine est attribuable à ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> des vaisseaux sanguins

intracrâniens, y compris les anastomoses artérioveineuses, ainsi que sur les nerfs sensitifs du système trigéminal, effets qui entraînent une vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires.

## 10.2 Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, la proportion de patients ayant eu des effets indésirables a augmenté avec l'augmentation de la dose.

Les autres données pharmacodynamiques ont été obtenues à partir d'études non cliniques.

***In vitro*** : D'après les résultats d'études sur la spécificité du zolmitriptan envers certains récepteurs — études effectuées au moyen de radioligands et de tissus intacts isolés —, le zolmitriptan est un agoniste partiel sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> présentant une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1D</sub> (pKi = 9,2) et 5-HT<sub>1B</sub> (pKi = 8,2) et une affinité modeste pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (pKi = 7,0). Le zolmitriptan ne possède pas d'affinité notable pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>, les récepteurs  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - ou  $\beta_1$ -adrénergiques, les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, les récepteurs muscariniques et les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, pas plus qu'il n'exerce d'activité pharmacologique sur ces récepteurs.

***In vivo*** : Chez l'animal anesthésié, le zolmitriptan (0,3 – 100 µg/kg i.v.) produit une réduction liée à la dose soutenue de la conductance des artères carotides et du débit sanguin au sein de celles-ci (DE<sub>50</sub> : 2,9 µg/kg chez le chien et 1,1 µg/kg chez le chat). Cet effet témoigne d'une constriction des anastomoses artérioveineuses crâniennes, doublée d'une très légère contribution de la circulation extracrânienne. Aucune réduction équivalente de la conductance des vaisseaux cérébraux ou du débit sanguin n'a été observée chez ces animaux. Chez le chat anesthésié, le zolmitriptan (30 et 100 µg/kg i.v.) a inhibé la libération du peptide du gène de la calcitonine en réponse à la stimulation électrique du ganglion trigéminal. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide vasoactif intestinal a également été réduit, dans ce modèle animal, par une dose de 100 µg/kg de zolmitriptan administrée par voie intraveineuse. Sur une plage de doses de 3 à 30 µg/kg (i.v.), le zolmitriptan a causé une inhibition liée à la dose de l'extravasation neurogène de protéines plasmatiques dans la dure-mère ipsilatérale après stimulation électrique du ganglion trigéminal.

À des doses plus élevées (> 100 µg/kg), le zolmitriptan a entraîné certains effets cardiovasculaires généraux (notamment des augmentations irrégulières et peu liées à la dose de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les animaux conscients). Ces effets généraux étaient propres à l'espèce et modifiés par l'anesthésie. À l'exception de son action de vasoconstriction sélective sur les réseaux vasculaires alimentés par l'artère carotide, le zolmitriptan avait peu ou pas d'effet, aux doses allant jusqu'à 1 mg/kg, sur les autres réseaux vasculaires généraux importants, y compris les circulations coronarienne et pulmonaire. En fait, il n'y a que chez le chien que le zolmitriptan a également provoqué une vasoconstriction liée à la dose dans un autre lit vasculaire d'importance, en l'occurrence dans le lit vasculaire rénal.

Le zolmitriptan a provoqué certains effets sur le système nerveux central et sur le comportement à des doses élevées (1 ou 2 mg/kg), mais la gravité de ces effets était propre à l'espèce.

Le zolmitriptan n'a produit aucun effet autonome général mais, à de faibles doses (de 3 à 100 µg/kg i.v.), il a eu un effet sélectif sur l'innervation sympathique du système vasculaire carotidien compatible avec l'activité agoniste au niveau des récepteurs inhibiteurs préjonctionnels de type 5-HT<sub>1D</sub>.

Le zolmitriptan n'a causé aucun effet respiratoire important, sauf en doses élevées (> 1 mg/kg). Toutefois, à ces doses, d'autres effets sur le système nerveux central et le comportement peuvent également entrer en jeu.

Le zolmitriptan n'a eu aucun effet sur la fonction gastro-intestinale, sauf à des doses très élevées (30 mg/kg par voie orale). De même, il n'a entraîné aucun effet important sur la fonction rénale et la durée du sommeil induit par les barbituriques.

Chez l'humain, le métabolisme du zolmitriptan entraîne la formation d'un dérivé actif N-déméthylé (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Ce métabolite est aussi spécifique que la molécule mère, mais son activité pharmacologique à l'endroit des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> est de 2 à 6 fois plus puissante. Le profil cardiovasculaire du métabolite était, sur le plan qualitatif, le même que celui du zolmitriptan.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan chez des volontaires en bonne santé \*\***

Préparation	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	Clairance* (L/h)	Vd (L/kg)
<b>Comprimés de zolmitriptan de 2,5 mg</b>	3	2	2,58	17	183	7
<b>Comprimés de zolmitriptan à désintégration orale*** de 2,5 mg</b>	3	3,3	2,58	17	183	7

\* Clairance systémique.

\*\* Les paramètres peuvent varier légèrement d'un migraineux à l'autre.

\*\*\* Les données pharmacocinétiques sur la base desquelles les comprimés de zolmitriptan à désintégration orale ont initialement été approuvés ne sont pas disponibles. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux observés après l'administration des comprimés ordinaires de zolmitriptan, sauf en ce qui concerne le t<sub>max</sub>, qui est quelque peu prolongé.

#### **Comprimés de zolmitriptan et comprimés de zolmitriptan à désintégration orale**

**Absorption :** Chez l'être humain, le zolmitriptan est absorbé rapidement et facilement (dans une proportion d'au moins 64 %) après administration par voie orale, et la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 2 heures dans le cas des comprimés ordinaires et de 3 heures dans le cas des comprimés à désintégration orale. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %. Les aliments n'ont pas d'effet significatif sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

Durant une migraine modérée ou grave, l'ASC<sub>0-4</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du zolmitriptan diminuent respectivement de 40 % et 25 % chez l'homme et chez la femme, et le t<sub>max</sub> moyen augmente de 0,5 heure par rapport aux valeurs observées chez les mêmes sujets en dehors des périodes de migraine.

Administré en dose unique à des volontaires sains, le zolmitriptan a présenté une cinétique linéaire pour l'éventail de doses comprises entre 2,5 et 50 mg.

**Distribution :** Le volume de distribution apparent moyen est de 7,0 L/kg. La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques pour la plage de concentrations de 10 à 1000 ng/L est de 25 %.

Rien n'indique que l'administration répétée de doses allant jusqu'à 10 mg entraîne une accumulation de zolmitriptan.

**Métabolisme :** Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2 et le métabolisme du *N*-desméthylzolmitriptan, métabolite actif, fait intervenir le système enzymatique de la monoamine-oxydase A (MAO A). Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement caractérisées.

La transformation du zolmitriptan en dérivé actif *N*-desméthylzolmitriptan effectuée à une vitesse telle, que la concentration du métabolite équivaut à peu près aux deux tiers de celle du zolmitriptan. Étant donné que l'activité du métabolite *N*-desméthylzolmitriptan sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> est de 2 à 6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, la part de l'effet global attribuable au métabolite après l'administration du zolmitriptan peut être fort importante. La demi-vie du métabolite actif *N*-desméthylzolmitriptan est de 3 heures et le t<sub>max</sub> est d'environ 2 à 3 heures.

Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan est d'environ 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5 mL/min/kg ; le sixième de celle-ci est attribuable à la clairance rénale. La clairance rénale est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire rénale.

Dans le cadre d'une étude au cours de laquelle des volontaires sains ont reçu une dose orale de zolmitriptan radiomarqué, 64 % du <sup>14</sup>C-zolmitriptan a été excrété dans l'urine, et 30 % dans les

fèces. Environ 8 % de la dose s'est retrouvée telle quelle dans l'urine. Le dérivé indolacétique et le métabolite *N*-oxydé, qui sont tous deux inactifs, représentaient respectivement 31 % et 7 % de la dose, tandis que le métabolite actif *N*-desméthylzolmitriptan représentait 4 % de la dose.

### Populations et cas particuliers

- **Enfants (< 12 ans)** : La pharmacocinétique du zolmitriptan n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans.
- **Enfants (12 à 17 ans)** : L'exposition générale à la molécule mère, observée chez les adolescents ayant reçu une dose unique de 5 mg de zolmitriptan dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique, n'était pas sensiblement différente de celle observée chez les adultes. Par contre, les concentrations plasmatiques du métabolite actif étaient nettement plus élevées (40 % à 50 %) chez les adolescents que chez les adultes. Le métabolite est 2 à 6 fois plus puissant que le composé parent à l'endroit des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).
- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan observés chez des volontaires sains ayant entre 65 et 76 ans et ne souffrant pas de migraine sont semblables à ceux observés chez des volontaires non migraineux âgés de 18 à 39 ans.
- **Sexe** : Les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan sont jusqu'à 1,5 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.
- **Grossesse et allaitement** : Le zolmitriptan n'a pas fait l'objet d'étude chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent. Les quantités auxquelles seraient exposés le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson n'ont pas été déterminées (voir [7.1 Cas particuliers](#)).
- **Origine ethnique** : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du zolmitriptan n'a fait l'objet d'aucune évaluation systématique. Toutefois, une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques concernant des sujets japonais et des sujets de race blanche n'a pas révélé de différences significatives.
- **Insuffisance hépatique** : Une étude destinée à évaluer l'effet des maladies du foie sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a révélé que, par rapport aux valeurs observées chez les volontaires sains, l'ASC et la C<sub>max</sub> augmentent de 94 % et de 50 % respectivement chez les patients présentant une hépatopathie modérée, et de 226 % et de 47 % respectivement chez les patients ayant une atteinte grave. L'exposition au métabolite actif *N*-desméthylzolmitriptan et aux autres métabolites diminue. En effet, en ce qui concerne le métabolite *N*-desméthylzolmitriptan, l'ASC et la C<sub>max</sub> ont accusé une diminution de 33 % et de 44 % chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée, et de 82 % et de 90 % chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

- La demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) du zolmitriptan est de 4,7 heures chez les volontaires sains, de 7,3 heures chez les patients présentant une maladie hépatique modérée et de 12 heures chez ceux dont l'affection est grave. Pour le métabolite N-desméthylzolmitriptan, les valeurs correspondantes de la  $t_{1/2}$  sont de 5,7, 7,5 et 7,8 heures, respectivement.
- Sur 27 patients présentant une insuffisance hépatique, 7 (4 atteints d'une hépatopathie modérée et 3 d'une hépatopathie grave) ont connu une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique et/ou diastolique après avoir reçu une dose de 10 mg. Il faut donc se montrer prudent si l'on administre du zolmitriptan à un patient qui présente une atteinte hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, 4.1 Considérations posologiques](#)).
- **Insuffisance rénale** : Par comparaison avec les sujets normaux ( $ClCr \geq 70$  mL/min), les patients atteints d'insuffisance rénale grave ( $ClCr \geq 5$  à  $\leq 25$  mL/min) présentaient une réduction de 25 % de la clairance du zolmitriptan administré par voie orale. Aucune variation importante de la clairance du zolmitriptan n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ( $ClCr \geq 26$  à  $\leq 50$  mL/min).
- **Obésité** : La pharmacocinétique du zolmitriptan n'a pas été établie chez les personnes obèses.
- **Hypertension** : Aucune différence n'a été notée entre la pharmacocinétique du zolmitriptan observée chez des sujets légèrement ou modérément hypertendus et celle observée chez les témoins normotendus. Dans cette étude menée chez un nombre restreint de patients, une faible augmentation proportionnelle à la dose de la tension artérielle systolique et diastolique (d'environ 3 mm Hg) a été observée tant chez les sujets atteints d'hypertension légère ou modérée que chez les témoins normotendus. TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont contre-indiqués chez les personnes souffrant d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doivent être gardés à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

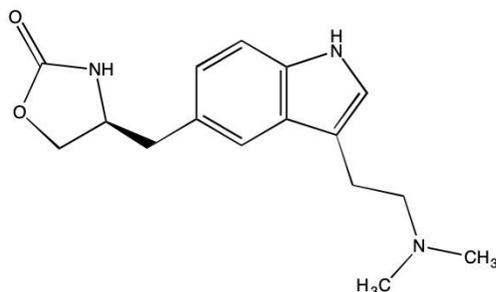
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Zolmitriptan

Dénomination systématique : (S)-4-[[3-[2-(Diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]méthyl]-2-oxazolidinone

Formule et masse moléculaires :  $C_{16}H_{21}N_3O_2$  ; 287,36 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau (1,3 mg/mL à 25 °C) et un peu plus dans l'acide chlorhydrique 0,1 M (33 mg/mL à 25 °C).

pKa :  $9,64 \pm 0,01$

Coefficient de partage :  $\text{Log KD}_{(\text{octan-1-ol/eau})} = -1,0$

Point de fusion : 136 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Indication : Traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte

L'efficacité du zolmitriptan n'est pas altérée par la présence d'aura et n'a pas de lien avec la durée de la céphalée avant le traitement, les règles, le sexe, l'âge ou le poids du patient, les nausées ressenties avant le traitement ou l'utilisation concomitante d'antimigraineux prophylactiques d'usage courant.

#### Comprimés de zolmitriptan

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez des adultes prenant des comprimés de zolmitriptan**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
136-006	Étude monocentrique à double insu contrôlée par placebo, destinée à l'établissement de la dose	Dose orale unique de 1 mg ou 5 mg, ou placebo, dans les 6 heures suivant le début de la céphalée Dose additionnelle optionnelle : 15 mg, 20 mg ou 10 mg par voie orale, 2 heures après la première dose	Patients ayant un diagnostic de migraine avec ou sans aura Placebo : n = 20 1 mg : n = 22 5 mg : n = 21	Inconnu (20 – 54)	H : 20 %
136-008	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, destinée à l'établissement de la posologie	Dose orale unique de 5 à 20 mg dans les 6 heures suivant le début de la céphalée ou le réveil avec céphalée	Patients ayant un diagnostic de migraine avec ou sans aura Placebo : n = 99 5 mg : n = 213	Inconnu (18 – 66)	H : 16 %
136-017	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, avec groupes parallèles	1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg par voie orale dans les 12 heures suivant le début de la céphalée ou le réveil avec céphalée Dose additionnelle optionnelle : possibilité d'administration d'une dose identique à la dose initiale 4 à 24 heures	Patients ayant un diagnostic de migraine avec ou sans aura Placebo : n = 140 1 mg : n = 141 2,5 mg : n = 298 5 mg : n = 280	Inconnu (12 – 65)	H : 12 %

		après cette dernière			
136-018	Étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo	Dose unique : Placebo ou 5 mg de zolmitriptan par voie orale dans les 6 heures suivant le début de la céphalée ou le réveil avec céphalée  Dose additionnelle optionnelle : 2 heures après la première dose	Placebo : n = 56 5 mg : n = 498	Inconnu (18 – 65)	<b>Placebo</b> H : 14 %  <b>Zolmitriptan</b> H : 17 %
136-042	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo	2,5 mg par voie orale dans les 12 heures suivant le début de la céphalée ou le réveil avec céphalée	Placebo : n = 108  Zolmitriptan : n = 219	Inconnu (12 – 65)	H : 15 %

L'efficacité des comprimés ordinaires de zolmitriptan dans le traitement aigu des crises de migraine a été évaluée dans cinq études à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo, dont deux ont utilisé une dose de 1 mg, deux ont utilisé une dose de 2,5 mg et quatre ont utilisé une dose de 5 mg. Dans chacune de ces études, les effets du zolmitriptan ont été comparés avec ceux d'un placebo dans le traitement d'une crise unique. Toutes les études ont porté sur la préparation médicamenteuse offerte sur le marché. L'étude n° 1 a été menée dans un centre unique, et le traitement des céphalées a eu lieu en clinique. Dans le cas des autres études, les sujets ont traité leur migraine en tant que patients externes. Les patients qui avaient déjà fait usage de sumatriptan n'ont pas été admis dans l'étude n° 4, mais pareille exclusion n'a pas été pratiquée dans les autres études. Dans les cinq études, les patients étaient principalement de sexe féminin (82 % de femmes) et de race blanche (97 % de type caucasien), et avaient en moyenne 40 ans (12 à 65 ans). Les patients ont reçu comme consigne de traiter une céphalée dont la douleur allait de modérée à intense (grave). La réponse au traitement de la céphalée, définie comme une réduction de la douleur grave ou modérée au début du traitement à une d'intensité plus légère ou nulle, a été évaluée 1 heure, 2 heures, et, dans la plupart des études, 4 heures après l'administration du médicament. Les symptômes connexes, tels que les nausées, la photophobie et la phonophobie, ont également été évalués. La

persistance de la réponse a été évaluée jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament. En cas de céphalée persistante ou de récurrence, les patients étaient autorisés à prendre un autre agent ou une deuxième dose de zolmitriptan 2 à 24 heures après la dose initiale. La fréquence de ces traitements additionnels et le moment où les doses ont été prises ont également été notés.

**Tableau 7 – Pourcentage de patients présentant un soulagement (1/0)<sup>♦</sup> après 2 heures – Population en ITT**

Étude	Temps après l'administration de la dose (heures)	Placebo	Comprimé de zolmitriptan — Dose (mg)		
			1	2.5	5
			%	%	%
136-006	2	15 (N = 20)	27 (N = 22)	—	62 <sup>†</sup> (N = 21)
136-008	2	21 (N = 99)	—	—	61 (N = 213)
136-017	2	32 (N = 140)	50 <sup>†</sup> (N = 141)	63 <sup>†**</sup> (N = 298)	65 <sup>†**</sup> (N = 280)
136-018	2	44 (N = 56)	—	—	59 (N = 498)
136-042	2	36 (N = 101)	—	62 <sup>†</sup> (N = 200)	—

\* p ≤ 0,05 pour la comparaison avec le placebo

\*\* p ≤ 0,01 pour la comparaison avec la dose de 1 mg

† p ≤ 0,01 pour la comparaison avec le placebo

— Non étudié

♦ Le soulagement de la douleur est défini comme une réduction de la gravité de la céphalée, passant d'un grade de 3 ou 2 (douleur intense ou modérée) à un grade de 1 ou 0 (douleur légère ou nulle).

Le tableau 7 présente les résultats des cinq essais (dont quatre étaient multicentriques) contrôlés par placebo portant sur l'efficacité des comprimés de zolmitriptan. Le pourcentage de patients dont la douleur était soulagée (grade 1/0) 2 heures après le traitement (critère de jugement primaire) était nettement plus élevé dans tous les groupes posologiques sous zolmitriptan que dans le groupe placebo. Dans l'étude n° 3, dans laquelle les doses de 1 mg, 2 mg et 5 mg ont été directement comparées les unes avec les autres, la proportion de patients dont la douleur était soulagée 2 heures après le traitement était nettement plus élevée dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée (2,5 mg ou 5 mg) que dans le groupe ayant reçu la dose de 1 mg. En ce qui a trait au critère d'évaluation primaire, soit le soulagement de la douleur (grade 1/0) 2 heures après la prise du médicament, aucune différence statistiquement

significative n'a été observée entre le groupe ayant reçu la dose de 2,5 mg et celui ayant reçu la dose de 5 mg. Aucune différence n'a été observée non plus lors des évaluations ultérieures.

Dans l'étude n° 3, la proportion de patients dont la douleur était entièrement soulagée 2 heures après le traitement était nettement plus élevée (différence statistiquement significative) dans les groupes ayant reçu les comprimés ordinaires de zolmitriptan à la dose de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg que dans le groupe ayant reçu le placebo.

Parmi les patients qui éprouvaient de tels symptômes au départ, la fréquence des cas de photophobie, de phonophobie et de nausées observée après le traitement était moins élevée chez les patients ayant reçu le zolmitriptan que chez ceux ayant reçu le placebo.

En cas de céphalée persistante ou de récurrence, les patients étaient autorisés à prendre une deuxième dose du médicament à l'étude (ou d'un autre agent) 2 à 24 heures après la dose initiale. Sur cette période de 24 heures après l'administration de la dose initiale du médicament à l'étude, la probabilité de prise d'un autre médicament ou d'une deuxième dose de zolmitriptan pour soulager une migraine était plus faible dans les groupes sous zolmitriptan que dans le groupe sous placebo. Dans le cas des patients ayant reçu la dose de 1 mg, la probabilité d'utilisation d'une deuxième dose était égale à la probabilité observée chez les patients sous placebo, mais supérieure à celle observée dans les groupes ayant reçu 2,5 mg ou 5 mg.

Dans le cadre d'une étude ouverte destinée à évaluer l'innocuité à long terme du zolmitriptan, des patients ont traité de multiples migraines par la prise de doses de 5 mg pendant jusqu'à 1 an. Au total, 31 579 crises de migraine ont été traitées pendant l'étude (le nombre moyen de céphalées traitées par patient s'élevait à 15). Selon les résultats d'une analyse des patients ayant traité au moins 30 crises modérées ou intenses (n = 233), le taux de réponse au médicament au bout de 2 heures se maintient avec l'administration répétée du zolmitriptan.

### **Comprimés de zolmitriptan à désintégration orale**

**Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez des adultes prenant des comprimés de zolmitriptan à désintégration orale**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
311C90	Essai à répartition aléatoire et à double insu international contrôlé par placebo	Zolmitriptan : Jusqu'à 2 comprimés à désintégration orale de 2,5 mg <i>per os</i> à au moins 2 heures d'intervalle chacun ; Placebo <i>per os</i>	Placebo : n = 240 Zolmitriptan : n = 231	41 ans (18 – 62)	H : 13 %

311CUS0014	Essai à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlé par placebo, avec groupes parallèles	Dose orale unique de 2,5 mg  Dose additionnelle optionnelle : 2,5 mg par voie orale, 2 à 24 heures après la première dose	Zolmitriptan : n = 281  Placebo : n = 284	41 ans (18-65)	H : 15 %
------------	---	---	---	----------------	----------

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés à désintégration orale de zolmitriptan de 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez l'adulte ont été évaluées dans une étude internationale à répartition aléatoire et double insu contrôlée par placebo. Au total, 471 patients (dont 87 % étaient des femmes ; 97 % étaient de race blanche ; âge moyen des sujets : 41 ans [18 – 62 ans]) ont été exposés au traitement à l'étude. Après répartition aléatoire, 231 ont pris du zolmitriptan et 240 un placebo. Chaque patient a reçu la consigne de traiter une seule crise de migraine d'intensité modérée ou grave avec le médicament reçu à double insu. Si le soulagement obtenu 2 heures après la prise n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de secours. La réponse au traitement de la céphalée, définie comme une réduction de la douleur grave ou modérée au début du traitement à une douleur d'intensité plus légère ou nulle, a été évaluée 30 minutes, 1 heure, 2 heures et 4 heures après l'administration de la première dose. Le critère d'évaluation principal était la réponse de la céphalée 2 heures après la prise.

**Tableau 9 — Pourcentage de patients dont la céphalée a répondu\* au traitement 2 heures après la prise du médicament, présenté par groupe de traitement (population en intention de traiter)**

Groupe sous comprimés à désintégration orale de zolmitriptan		Groupe sous placebo		Comparaison statistique entre le zolmitriptan en comprimés à désintégration orale et le placebo
N	Réponse de la céphalée N (%) <sup>a</sup>	N	Réponse de la céphalée N (%) <sup>a</sup>	Valeur <i>p</i>
220	138 (63)	236	53 (22)	< 0,0001

<sup>a</sup> Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients (population en intention de traiter) pour lesquels on disposait de données 2 heures après une crise unique.

Population en intention de traiter : sous-groupe de patients ayant pris le médicament à l'étude après répartition aléatoire et ayant fait l'objet d'au moins une évaluation de l'efficacité du traitement.

\* La réponse de la céphalée est définie comme une réduction de la douleur telle, que de grave ou modérée au début du traitement, son intensité n'était plus que légère ou nulle à l'évaluation.

Par comparaison avec les patients sous placebo, un pourcentage nettement plus élevé et statistiquement significatif de patients traités par les comprimés à désintégration orale de zolmitriptan ont été soulagés de leur céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise initiale du

médicament (critère de jugement primaire, voir le Tableau 10). De même, la réponse de la céphalée mesurée 30 minutes, 1 heure et 4 heures après la prise du médicament a été statistiquement plus importante dans le groupe sous zolmitriptan que dans le groupe placebo.

**Tableau 10 — Soulagement de la douleur\* 2 heures après l’administration de la dose, par groupe de traitement (population en intention de traiter)**

Migraine	Groupe sous comprimés à désintégration orale de zolmitriptan		Groupe sous placebo		Comparaison statistique entre le zolmitriptan en comprimés à désintégration orale et le placebo
	N	Soulagement complet N (%) <sup>a</sup>	N	Soulagement complet N (%) <sup>a</sup>	Valeur <i>p</i>
Total <sup>b</sup>	526	211 (40)	524	104 (20)	< 0,001
1 <sup>re</sup> crise <sup>c</sup>	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysé <sup>c</sup>
2 <sup>e</sup> crise <sup>c</sup>	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysé <sup>c</sup>

- a Les pourcentages sont basés sur le nombre total de crises (N) dans la population en intention de traiter pour laquelle on disposait de données 2 heures après la prise du médicament.
- b Le critère d’évaluation principal de l’efficacité était le taux de soulagement global de la douleur pour les deux crises.
- c L’analyse des première et deuxième crises a été faite individuellement à titre de paramètre secondaire, mais il n’y a pas eu d’analyse statistique.  
Population en intention de traiter : sous-groupe de patients ayant pris le médicament à l’étude après répartition aléatoire et ayant fait l’objet d’au moins une évaluation de l’efficacité du traitement.
- \* Le soulagement complet s’entend d’une atténuation de la douleur telle, que de légère, modérée ou intense au début du traitement, son intensité était nulle lors de l’évaluation.

L’efficacité et la tolérabilité des comprimés à désintégration orale de zolmitriptan à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez l’adulte ont également été évaluées dans une deuxième étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, mais multicentrique avec groupes parallèles. Au total, 565 patients [dont 85 % étaient des femmes et 85 % étaient de race blanche ; âge moyen des sujets : 41 ans (18 – 65 ans)] ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l’un devant recevoir du zolmitriptan (n = 281), l’autre un placebo (n = 284). Chaque patient a pris au moins une dose du médicament à l’étude. Tous ont eu la consigne de traiter deux migraines séparées d’intensité légère, modérée ou grave avec le médicament reçu à double insu. Pour chacune des migraines, si le soulagement obtenu 2 heures après la prise du médicament n’était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de secours. Le critère d’évaluation principal était le taux global de soulagement de la douleur de deux crises 2 heures après la prise du médicament. Le soulagement de la douleur était défini comme une atténuation de la douleur, passant de légère, modérée ou intense à nulle au moment de l’évaluation (soit 2 heures après l’administration de la dose). Par comparaison avec les patients sous placebo, une proportion statistiquement significative de patients traités par les comprimés à désintégration orale de zolmitriptan ont connu un soulagement dans les 2 heures qui ont suivi la prise du médicament (voir Tableau 10).

Le taux de patients ayant pris une autre dose de médicament était, pour les deux crises, plus élevé dans le groupe sous placebo que dans celui sous comprimés à désintégration orale de zolmitriptan, et le temps écoulé entre les deux prises était significativement plus court, sur le plan statistique, dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Les patients ayant traité leur migraine avec les comprimés à désintégration orale de zolmitriptan étaient plus susceptibles que les patients sous placebo de voir leurs symptômes de nausées, de photophobie et de phonophobie soulagés au bout de 2 heures, c'est-à-dire au moment correspondant au critère d'évaluation principal.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de zolmitriptan de 2,5 mg — TEVA-ZOLMITRIPTAN (Teva Canada Limitée) et ZOMIG® (AstraZeneca Canada Inc.) — mesurés chez l'adulte dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux permutations menée chez des hommes et des femmes en bonne santé à jeun.

Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité comparative provenant des 21 sujets inclus dans l'analyse statistique.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	23,52 25,73 (41)	23,97 25,67 (35)	98,1	92,1 – 104,4
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	25,10 27,45 (41)	25,43 27,28 (36)	98,7	92,9 – 104,8
ASC <sub>Reftmax</sub> (ng•h/mL)	5,21 6,74 (59)	4,74 5,50 (56)	109,9	100,5 – 120,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,05 5,59 (44)	4,80 5,18 (39)	105,4	95,6 – 116,3
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,49 (49)	1,93 (50)		
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	2,78 (19)	2,71 (13)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) de 2,5 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés ZOMIG® (zolmitriptan) de 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de zolmitriptan de 2,5 mg — TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (Teva Canada Limitée) et ZOMIG RAPIMELT® (AstraZeneca Canada Inc.) — mesurés chez l'adulte dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux permutations menée chez des hommes et des femmes en bonne santé à jeun.

Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité comparative provenant des 31 sujets inclus dans l'analyse statistique.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Produit testé<sup>1</sup></b>	<b>Produit de référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>IC<sub>90</sub> %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	30,96 32,91 (36)	28,46 30,72 (50)	108,8	101,0 – 117,1
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	32,26 34,34 (37)	29,82 32,18 (50)	108,2	100,5 – 116,5
ASC <sub>Reftmax</sub> (ng•h/mL)	6,45 10,16 (84)	5,98 8,45 (80)	107,7	95,4 – 121,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,53 5,92 (39)	5,04 5,40 (47)	109,8	100,2 – 120,3
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,26 (52)	2,49 (53)		
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	2,77 (13)	2,82 (17)		

<sup>1</sup> Comprimés à désintégration orale TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (zolmitriptan) de 2,5 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés à désintégration orale ZOMIG RAPIMELT® (zolmitriptan) de 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

La dose létale de zolmitriptan, évaluée dans la cadre d'études comportant l'administration d'une dose orale aiguë, s'élève à environ 1000 mg/kg chez la souris et se situe approximativement entre 1000 et 1500 mg/kg chez le rat. Bien que l'exposition au médicament n'ait pas été mesurée dans ces études, la dose orale létale de zolmitriptan chez les rongeurs est environ 20 000 fois plus élevée que la dose habituelle de 2,5 mg administrée chez l'humain. La dose létale après administration intraveineuse est d'environ 50 à 100 mg/kg. Les animaux sont morts sans signes avant-coureurs.

### **Toxicité chronique**

Exception faite des signes cliniques associés à une action pharmacologique exagérée de cette classe de médicaments, les études sur l'administration de doses répétées chez le rat ( $\leq 1000$  mg/kg/jour) et le chien ( $\leq 100$  mg/kg/jour) indiquent que ce produit est peu toxique. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : décès sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée chez le rat et, chez le chien, modifications cliniques et comportementales, que l'on croit imputables à la perturbation des voies de conduction du système nerveux central dépendantes des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>.

Dans les études de toxicité au cours desquelles la préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale a été administrée à des rats (6 fois par jour jusqu'à 6 mois durant) et à des singes (8 fois par jour pendant 1 mois) par voie nasale, la préparation a généralement été bien tolérée. Aucun signe de toxicité générale ou d'irritation locale des fosses nasales n'a été observé chez les singes. Chez les rats, une rhinite et une rhinopharyngite réversibles de gravité minimale à légère ont été observées après 1 mois à 72 mg/kg/jour, la dose sans effet observable étant de 18 mg/kg/jour. Exprimée en fonction de l'exposition par unité de surface d'épithélium nasal, cette dose correspond à environ 4 fois la dose quotidienne maximale utilisée chez l'humain. Aucune manifestation semblable n'a été observée après 6 mois d'administration à raison de 72 mg/kg/jour par voie nasale. La préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale n'entraîne pratiquement aucune irritation de l'œil chez le lapin.

**Génotoxicité :** Dans le cadre d'un test d'Ames, le zolmitriptan a présenté un pouvoir mutagène pour deux des cinq souches de *Salmonella typhimurium* testées avec ou sans activation métabolique. Ce pouvoir mutagène ne s'est pas manifesté lors d'un essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT). La préparation pour vaporisation nasale ne s'est pas révélée mutagène dans deux autres tests d'Ames. Dans des analyses *in vitro* de lymphocytes humains, on a remarqué une clastogénicité avec ou sans activation métabolique. Le zolmitriptan ne s'est cependant pas montré clastogène dans un test des micronoyaux effectué *in vivo* chez la souris. Les résultats des trois tests des micronoyaux effectués sur la moelle osseuse de rat ont été négatifs pour la préparation pour vaporisation nasale. Un test des micronoyaux sur la moelle osseuse de souris a révélé une augmentation sporadique des érythrocytes à micronoyaux avec la préparation pour vaporisation nasale, mais les résultats étaient équivoques. Le zolmitriptan ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de synthèse non programmée de l'ADN.

**Carcinogénicité :** Des études sur le pouvoir carcinogène du médicament ont été effectuées chez des rats et des souris ayant reçu par gavage des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Aucune incidence sur le type ou la fréquence des tumeurs n'a été observée chez la souris à la dose la plus élevée, soit à une exposition totale correspondant à environ 800 fois celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'humain. Chez le rat mâle, l'exposition totale à laquelle cette dose a donné lieu était environ 3000 fois supérieure à celle observée chez l'humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg. Chez ces derniers cependant, on a constaté une augmentation de la fréquence d'hyperplasie des follicules thyroïdiens et ainsi que des adénomes bénins. Il a été ensuite démontré que ce phénomène était imputable à une augmentation de la clairance de la thyroxine causée par ces doses de zolmitriptan, lesquelles entraînaient une stimulation chronique de la thyroïde. Aucun effet sur le profil tumoral n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour, posologie qui entraîne une exposition environ 800 fois supérieure à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'humain.

**Toxicologie relative à la reproduction et au développement :** Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été mis en évidence lors d'études sur la reproduction de rats mâles et de rats femelles à des niveaux de dose limités par la toxicité. L'évaluation des études menées sur des animaux de laboratoire n'a pas fait ressortir d'effet tératogène direct, mais certaines observations issues d'études sur la toxicité embryonnaire donnent à penser que la viabilité des embryons pourrait être affectée.

Au cours d'études sur la reproduction, des rates et des lapines ont reçu du zolmitriptan — à des doses limitées par la toxicité maternelle — durant la période d'organogenèse. Chez les rates ayant reçu une dose orale par gavage de 1200 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition totale de 3000 à 5000 fois supérieure à celle qui est observée chez l'humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg, on a constaté une légère augmentation de la résorption précoce du fœtus, mais aucun effet sur les malformations fœtales n'a été observé. À la dose de 400 mg/kg/jour chez les rates, laquelle représente une exposition environ 1100 fois plus élevée, on n'a remarqué aucun effet sur le fœtus. La dose maximale administrée aux lapines était de 30 mg/kg/jour et représentait une exposition de 30 à 40 fois supérieure à celle qui est observée chez l'humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg ; on n'a par ailleurs remarqué aucune incidence sur le fœtus.

L'exposition au zolmitriptan et à ses métabolites observée chez les rates gravides lors des études de tératologie ne différait pas significativement de celle observée chez les rates non gravides. Chez les lapines cependant, l'exposition semble augmenter avec le temps. Chez le chien, une légère variation de l'exposition au métabolite *N*-oxydé, lequel a augmenté par rapport au zolmitriptan, a été observée à la suite de l'administration chronique.

**Toxicité chez les rejetons :** Aucune étude portant spécifiquement sur la toxicité du zolmitriptan chez les rejetons n'a été effectuée.

**Toxicologie spéciale :** Chez des rats pigmentés ayant reçu une seule dose orale de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarké, le taux de radioactivité observé dans l'œil au bout de 7 jours — soit au moment de la dernière évaluation — équivalait à encore 75 % de la valeur observée 4 heures

après l'administration du produit, ce qui laisse croire que le zolmitriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. En raison de l'accumulation possible dans les tissus riches en mélanine après un certain temps, le zolmitriptan pourrait entraîner des réactions toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée. Cependant, aucun effet sur la rétine n'a été associé au traitement par le zolmitriptan dans aucune des études sur la toxicité.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de <sup>Pr</sup>ZOMIG® (comprimés de 2,5 mg) et de <sup>Pr</sup>ZOMIG RAPIMELT® (comprimés à désintégration orale de 2,5 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 273863, Xediton Pharmaceuticals Inc. (25 avril 2024).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

**PrTEVA-ZOLMITRIPTAN**

**comprimés de zolmitriptan**

**PrTEVA-ZOLMITRIPTAN OD**

**comprimés de zolmitriptan à désintégration orale**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ZOLMITRIPTAN** ou **TEVA-ZOLMITRIPTAN OD**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ZOLMITRIPTAN** ou **TEVA-ZOLMITRIPTAN OD**.

### Mises en garde et précautions importantes

- **Risque de crise cardiaque** : De graves événements cardiaques, dont la crise cardiaque, ont été signalés dans les heures ayant suivi le début d'un traitement par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. NE PRENEZ PAS ce médicament si vous souffrez d'une forme quelconque de coronaropathie.
- **Troubles du rythme cardiaque** : Des cas de perturbations du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital ont été signalés dans les heures ayant suivi le début d'un traitement par TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. Cet effet peut être mortel.
- **Douleur thoracique** : TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD peuvent causer de la douleur thoracique, même en l'absence d'antécédents de coronaropathie.
- **Risque d'accident vasculaire cérébral** : Des cas d'hémorragie cérébrale et d'accident vasculaire cérébral ont été signalés chez des patients ayant pris des médicaments tels que TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. Ces effets peuvent être mortels.

Si vous pensez être victime de l'une ou l'autre des manifestations mentionnées ci-dessus, communiquez avec votre professionnel de la santé ou obtenez une aide médicale d'urgence.

### À quoi TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD servent-ils ?

TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont utilisés chez les adultes pour soulager la migraine ainsi que les autres symptômes associés aux crises migraineuses.

**TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ne doivent pas être utilisés dans le but de prévenir les crises migraineuses ou d'en réduire la fréquence. Ne prenez TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD que pour traiter une crise en cours.**

## **Comment TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD agissent-ils ?**

On croit que la migraine est causée par une dilatation des vaisseaux sanguins situés dans la tête. TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD soulagent la douleur et les autres symptômes de la migraine en produisant une diminution du diamètre de ces vaisseaux.

## **Quels sont les ingrédients de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ?**

### TEVA-ZOLMITRIPTAN

Ingrédient médicamenteux : Zolmitriptan

Ingrédients non médicamenteux : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose séché par pulvérisation et stéarate de magnésium. L'enrobage contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol 3350, oxyde de fer jaune et talc.

### TEVA-ZOLMITRIPTAN OD

Ingrédient médicamenteux : Zolmitriptan

Ingrédients non médicamenteux : Acide citrique, amidon de maïs, arôme d'orange, aspartame, bicarbonate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, lactose monohydraté, mannitol, stéarate de magnésium.

## **TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

TEVA-ZOLMITRIPTAN : Comprimés de 2,5 mg

TEVA-ZOLMITRIPTAN OD : Comprimés à désintégration orale de 2,5 mg

## **Vous ne devez pas prendre TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD si :**

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (voir [Quels sont les ingrédients de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD ?](#)) ;
- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes de trouble cardiaque ;
- vous avez des antécédents de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral ;
- vous ressentez des douleurs à la poitrine, soit à l'effort, soit au repos ;
- vous faites de l'hypertension grave ou non maîtrisée ;
- vous prenez ou avez récemment pris (c.-à-d. dans les dernières 24 heures) une préparation contenant de l'ergotamine, des dérivés de l'ergot ou un autre triptan pour traiter la migraine ;
- vous prenez ou avez récemment pris (c.-à-d. au cours des 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ;

- vous souffrez d'un autre type de céphalée, différent de la crise de migraine (en cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé), par exemple :
  - de migraine hémiplégique : migraine caractérisée par de la faiblesse d'un seul côté du corps ;
  - de migraine basilaire : migraine débutant dans la partie inférieure du cerveau ;
  - de migraine ophtalmoplégique : migraine s'accompagnant de douleur autour des yeux.

**Avant de prendre TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :**

- avez un problème quelconque de foie ;
- êtes à risque de maladie cardiaque, en raison par exemple des facteurs suivants :
  - tension artérielle élevée
  - taux de cholestérol élevé
  - obésité
  - diabète
  - antécédents familiaux de maladie cardiaque
  - tabagisme
  - ménopause
  - âge supérieur à 40 ans (hommes)
- souffrez d'une affection appelée *syndrome de Wolff-Parkinson-White* ;
- êtes allergique ou sensible à d'autres substances ;
- avez des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales structurales ;
- avez des antécédents d'usage de médicaments ;
- êtes enceinte, croyez l'être ou planifiez une grossesse ;
- allaitez ou prévoyez le faire ;
- avez plus de 65 ans ;
- êtes atteint de l'un des rares troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase rencontré chez les Samis (incorrectement appelé *déficit en lactase de Lapp*) ou le syndrome de malabsorption du glucose-galactose, car TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD contiennent du lactose ;
- êtes atteint de phénylcétonurie, car TEVA-ZOLMITRIPTAN OD contient 2,81 mg de phénylalanine (**TEVA-ZOLMITRIPTAN OD seulement**).

#### **Autres mises en garde pertinentes**

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :** TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD peuvent causer de la sédation. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous réagissez au médicament.

**Surutilisation de TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD :** Comme dans le cas des autres traitements antimigraineux, l'emploi excessif de TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-

ZOLMITRIPTAN OD peut causer des maux de tête quotidiens ou aggraver vos migraines. Si vous croyez être dans cette situation, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il se pourrait que vous deviez cesser d'utiliser TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD pour corriger le problème.

**Risque de troubles oculaires :** L'utilisation prolongée de TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD peut causer des troubles oculaires. Si un problème oculaire quelconque survient pendant le traitement, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

NE PRENEZ PAS TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- Vous prenez un médicament contenant de l'ergotamine (p. ex. dihydroergotamine, méthysergide) ou en avez pris un au cours des 24 dernières heures.
- Vous prenez un autre médicament semblable à TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD (p. ex. sumatriptan, naratriptan, almotriptan, rizatriptan ou élétriptan) ou en avez pris un au cours des 24 dernières heures.
- Vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide) ou en avez pris un au cours des deux dernières semaines.
- Vous prenez ou avez récemment pris un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (p. ex. chlorhydrate de venlafaxine). Ces médicaments sont souvent utilisés dans le traitement de la dépression.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ZOLMITRIPTAN ou TEVA-ZOLMITRIPTAN OD :**

- Médicaments pour le traitement des troubles digestifs ou des ulcères d'estomac (p. ex. cimétidine)
- Antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine)
- Contraceptifs oraux
- Propranolol, bêtabloquant utilisé pour le traitement des troubles du rythme cardiaque
- Produits du tabac
- Alcool
- Thé vert ou extrait de thé vert en quantités excessives
- Remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis

## Utilisation de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD :

- Prenez TEVA-ZOLMITRIPTAN / TEVA-ZOLMITRIPTAN OD conformément aux directives de votre professionnel de la santé.

## Dose habituelle

### Comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN

- La dose de départ habituelle est de 2,5 mg dès le premier signe de crise.
- Prendre le comprimé avec de l'eau.

### Comprimés TEVA-ZOLMITRIPTAN OD

- La dose de départ habituelle est de 2,5 mg dès le premier signe de crise.
- Laisser le comprimé se dissoudre sur la langue, puis avaler le tout.
- **Les comprimés à désintégration orale NE DOIVENT PAS être divisés.**

Une seconde dose peut être prise si la migraine revient, mais à condition qu'il se soit écoulé au moins 2 heures depuis la première dose. La dose maximale est de 10 mg par période de 24 heures. Si la première dose n'a pas soulagé votre crise, consultez d'abord votre professionnel de la santé avant de prendre une deuxième dose.

## Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-ZOLMITRIPTAN ou de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Effets secondaires possibles de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Sensation de malaise général
- Vomissements
- Étourdissements
- Fatigue
- Faiblesse
- Courbatures et douleurs musculaires
- Difficulté à avaler

- Sécheresse buccale
- Maux de tête
- Maux d'estomac
- Augmentation de la production d'urine ou de la fréquence des mictions

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
Battements cardiaques irréguliers		✓	
Sensation de douleur, de pression ou de serrement dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire, les bras ou les jambes			✓
Sensation de picotements, de chaleur, de lourdeur ou de pression			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Accélération de la fréquence cardiaque		✓	
Augmentation temporaire de la tension artérielle		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : Essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement de poitrine, enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou du cou, éruptions cutanées avec boursouflures, urticaire			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
Douleur abdominale soudaine ou intense ou diarrhée sanglante			✓
<b>Symptômes de crise cardiaque</b> : Douleur thoracique, transpiration, essoufflement			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : Réaction susceptible de causer une sensation d'agitation ou d'énervement, des bouffées vasomotrices, des secousses musculaires, des			✓

mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une hausse de la température corporelle (> 38 °C) ou de la rigidité musculaire.			
--	--	--	--

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

TEVA-ZOLMITRIPTAN et TEVA-ZOLMITRIPTAN OD doivent être conservés à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou l'opercule d'aluminium. Rapportez vos comprimés en trop ou périmés à la pharmacie, afin qu'ils soient éliminés de manière sûre.

Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ZOLMITRIPTAN et de TEVA-ZOLMITRIPTAN OD :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://www.tevacanada.com/sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 2 janvier 2025